

ROYAUME DE BELGIQUE



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 903 502

Classif. Internat.: A61K - A61J

Mis en lecture le:

17 -02- 1986

LE Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle

Vu le procès-verbal dressé le 22 octobre 1985 à 15 h 35

à l'Office de la Propriété industrielle

ARRÊTE :

Article 1. - Il est délivré à la Sté. dite : ALZA CORPORATION

**950 Page Mill Road, P.O. Box 10950, Palo Alto, CA 94304-0802
(Etats-Unis d'Amérique)**

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles

140-D

un brevet d'invention pour : Système de distribution osmotique et son utilisation
qu'elle déclare avoir fait l'objet d'une demande de brevet déposée
aux Etats-Unis d'Amérique le 26 octobre 1984 n° 665.332 au nom de
P. S.-L. Wong et F. Theeuwes dont elle est l'ayant cause

**Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit
de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans
préjudice du droit des tiers.**

**Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémento descriptif et
éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.**

Bruxelles, le 14 novembre 1985

PAR DELEGATION SPÉCIALE

Le Directeur
L. WUYTS

9003502

MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

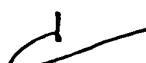
formée par

ALZA CORPORATION

pour :

"Système de distribution osmotique et son utilisation"

Priorité d'une demande de brevet aux Etats-Unis d'Amérique déposée
le 26 octobre 1984 sous le n°665.332 *au nom de P. S.-L. Wong*
et F. Theeuwes



"Système de distribution osmotique et son utilisation"

La présente invention est relative à l'administration d'un agent bénéfiquement actif à une région présélectionnée du tractus gastro-intestinal, d'une manière spécifique le colon. D'une manière plus particulière, l'invention est relative à un système de distribution osmotique, nouveau et intéressant ainsi qu'à un procédé de distribution par la voie orale d'un agent bénéfique au colon. L'invention concerne également les produits stratifiés utilisables pour la fabrication du système de distribution osmotique.

Il existe un besoin important et continu pour un système de distribution pour l'administration oral d'un agent bénéfique dans le colon. Ce système de distribution orale est nécessaire et il serait d'un intérêt particulier dans le traitement des troubles, des maladies ou de l'inflammation du colon qui requièrent une administration visant le colon d'un agent bénéfiquement actif. C'est-à-dire que le système de distribution oral aurait un intérêt thérapeutique dans le cas d'une thérapie indiquant une administration topique au colon d'un agent bénéfique en un site affecté du colon. Il y a également un besoin important et continu d'un système de distribution oral qui libère un agent actif pour l'absorption générale de l'agent actif à partir du colon. La nécessité d'un tel système de distribution existe dans le cas où il s'avère thérapeutiquement indiqué de retarder l'absorption générale de l'agent actif pendant une période de temps prédéterminée. D'une manière plus spécifique, il est nécessaire d'avoir un système qui libère l'agent actif au moment environ où la thérapie est nécessaire chez un patient. Un système de distribution oral ne libérant un agent actif que pour l'absorption générale dans le colon en une période de temps présélectionnée aurait un intérêt pratique dans le traitement de patients atteints d'asthme, d'arthrite ou d'inflammation. Par exemple, le système de distribution serait



5 administré par la voie orale au patient à l'heure du coucher, le système passant par l'estomac et l'intestin au cours de la nuit et arrivant au colon, où il commence à libérer dans le colon l'agent actif au cours de la matinée, en conférant ainsi au patient la thérapie désirée au moment approprié.

10 Avant la présente invention, des comprimés, des capsules, etc., étaient administrés par la voie orale pour distribuer un agent actif dans la totalité du tractus gastro-intestinal. Toutefois, pour certains médicaments, une quantité considérable de l'agent actif 15 fournie par les comprimés et les capsules est inactivée par l'estomac du fait de l'environnement acide et enzymatique de l'estomac. De plus, la plupart des agents sont métabolisés ou absorbés dans le petit intestin au départ de ces formes de libération. Par conséquent, une très petite quantité de l'agent actif est disponible pour produire 20 un résultat thérapeutique dans le colon. La distribution d'agent actif dans le rectum en utilisant des suppositoires ou des lavements mène souvent à une thérapie du colon ; mais l'administration rectale est incommode et malpropre et elle n'est pas facilement acceptée par les patients. De même, la distribution d'agents à partir de suppositoires ne peut pas atteindre la majeure partie du colon, car elle se limite aux zones immédiates d'administration.

25 Il va immédiatement de soi que, compte tenu de ce qui précède, il est nécessaire de mettre au point un système oral qui retarde le commencement de la distribution pendant une période de temps, pendant laquelle le système atteint le colon. Une telle période de temps correspond au temps requis pour que le système puisse transiter par l'estomac et le petit intestin et commence à libérer l'agent actif à peu près au moment où le système arrive au colon.

30 Un but immédiat de la présente invention consiste à prévoir un nouveau système de distribution osmotique pour la distribution d'un agent intéressant de manière à produire un effet bénéfique, lequel système de distribution permet de surmonter les inconvénients précités associés aux systèmes de distribution de la technique antérieure.
35

Un autre but de la présente invention est de prévoir un système de distribution osmotique pour la distribution contrôlée d'un agent bénéfique au colon, lequel système de distribution représente un progrès dans la thérapie spécifique du colon.

5 Un autre but de la présente invention est de prévoir un système de distribution osmotique oral réalisé sous la forme d'un dispositif osmotique pour la distribution d'un agent bénéfique au colon du tractus gastro-intestinal d'un animal à la fois pour la thérapie topique et générale.

10 Un autre but de la présente invention est de prévoir un système de distribution osmotique qui retarde le commencement de la libération de l'agent à partir du système pendant une période de temps qui correspond approximativement au temps requis pour que le système osmotique traverse l'estomac et le petit intestin.

15 Un autre but de la présente invention est de prévoir un système osmotique à libération retardée utilisable pour la thérapie topique du colon par la voie orale.

20 Un autre but de la présente invention est de prévoir un système osmotique à libération retardée utilisable pour libérer un médicament dans le colon pour l'absorption générale à partir de celui-ci.

25 Un autre but de la présente invention est de prévoir un dispositif osmotique oral comprenant un compartiment entouré par une première paroi formée d'une composition semi-perméable, et par une seconde paroi formée d'une composition imperméable aux fluides contenant un soluté osmotique, lequel dispositif comportant une voie de passage osmotique à travers les deux parois.

30 Un autre but de la présente invention est de prévoir un dispositif osmotique comprenant un compartiment entouré par une paroi intérieure formée d'une composition semi-perméable, une paroi centrale formée d'une composition imperméable aux fluides contenant un soluté osmotique, une paroi extérieure formée d'une composition entérique, et une voie de passage à travers les parois pour délivrer un médicament à partir du dispositif osmotique.

35 Un autre but de l'invention est de prévoir des strati-

fiés utilisables pour la fabrication du système de distribution osmotique.

D'autres détails et particularités de l'invention ressortiront de la description ci-après, donnée à titre d'exemple non limitatif et en se référant aux dessins annexés, dans lesquels :

5 La figure 1 est une vue d'un système de distribution osmotique conçu pour l'administration orale d'un agent bénéfique, tel qu'un médicament, dans la région du colon du tractus grastro-intestinal. Sur la figure 1, une partie du système de distribution est représentée en traits interrompus, cette partie pouvant être coupée du système de distribution pour montrer la structure de celui-ci.

10 15 La figure 2 est une vue de la partie représentée sur la figure 1, laquelle partie est séparée du système de distribution pour illustrer une forme de réalisation de l'invention comprenant une paroi stratifiée, lequel système est utilisé pour la distribution d'un agent bénéfique dans le colon.

20 La figure 3 est une vue de la partie représentée sur la figure 1, séparée du système de distribution pour illustrer une autre forme de réalisation de l'invention comprenant une paroi à trois couches, lequel système est utilisé pour la distribution d'un agent bénéfique, tel qu'un médicament au colon.

La figure 4 illustre un stratifié définissant l'élément structural du système osmotique pris suivant les lignes 4-4 de la figure 2.

25 La figure 5 illustre un stratifié définissant l'élément structural du dispositif osmotique pris suivant les lignes 5-5 de la figure 3.

30 Dans les dessins et dans la description qui suit, les éléments identiques ou analogues sont désignés par les mêmes références. Les termes qui apparaissent précédemment dans le mémoire descriptif et dans la description des dessins, ainsi que des formes de réalisation, sont davantage détaillés dans la description.

35 Si l'on se réfère à présent aux dessins annexés, qui sont des exemples de systèmes de distribution prévus par l'invention, ces exemples n'étant pas donnés à titre limitatif, on peut voir un exemple de dispositif osmotique sur la figure 1, ce dispositif étant

Y

désigné par la référence numérique 10. Sur la figure 1, le système de distribution 10 est dimensionné, façonné et adapté pour être utilisé comme dispositif osmotique administrable par la voie orale, et il comprend un élément de corps 11, une paroi 12 et une voie de passage 13 dans la paroi 11. La figure 1 représente également une section 14 qui est une partie qui peut être découpée du dispositif 10 pour illustrer les composants structuraux du dispositif osmotique 10.

Sur la figure 2, on montre une section 14 découpée du dispositif osmotique de la figure 1, pour illustrer les éléments structuraux du dispositif de distribution osmotique au colon 10. Sur la figure 2, le système 10 comprend un corps 11, une paroi 12, une voie de passage osmotique 13 qui s'étend à travers la paroi 12, et qui relie un compartiment intérieur 15 à l'extérieur du système de distribution 10. La paroi 12 du système osmotique illustré sur la figure 2, comprend un stratifié formé de deux lamelles, une lamelle intérieure 16 et une lamelle extérieure 17. La lamelle intérieure 16 est directement adjacente au compartiment 15, et la lamelle extérieure 17 est adjacente à l'extérieur du système osmotique 10, placée à distance du compartiment 15. La lamelle 16, comme on peut le voir sur la figure 2, comprend une composition semi-perméable qui est perméable au passage d'un fluide extérieur présent dans l'environnement d'utilisation, tel que des fluides aqueux ou du type aqueux, comme par exemple des fluides biologiques. La lamelle semi-perméable est essentiellement imperméable au passage d'un agent actif, tel qu'un médicament. La lamelle 16 est essentiellement inerte, elle conserve son intégrité physique et chimique au cours de la distribution d'un agent bénéfique, et elle n'est pas toxique vis-à-vis des animaux, y compris l'être humain. La lamelle 16 est en agencement laminaire avec la lamelle 17. La lamelle 17 est faite en une composition polymère qui est non toxique et elle est de préférence essentiellement perméable au passage d'un agent bénéfique, tel qu'un médicament, et elle est modérément perméable au passage des fluides présents dans l'environnement d'utilisation. La lamelle 17 est faite d'une composition polymère différente de celle de la composition qui forme la lamelle 16. La lamelle 17 comprend de plus une composition de matière 18 qui est légèrement soluble dans le fluide extérieur

et qui est lentement soluble ou lentement lessivée de la lamelle 17, lorsque la lamelle 17 est en contact avec un fluide extérieur. La composition 18 peut être dispersée d'une façon homogène ou hétérogène dans l'entiereté de la lamelle 17. Habituellement, la lamelle 17 contiendra environ 1 à 70 % en poids de composition 18 et suivant une forme de réalisation préférée, environ 35 à 60 % en poids.

Le compartiment 15, suivant une forme de réalisation, contient un agent bénéfique 19, représenté par des points, qui est soluble à très soluble dans un fluide extérieur imbibé dans le compartiment 15, et qui manifeste un gradient de pression osmotique à travers la paroi stratifiée 12 à l'encontre d'un fluide extérieur 20, représenté par des traits, qui est imbibé dans le compartiment 15. Suivant une autre forme de réalisation, le compartiment 15 contient un agent bénéfique 19 qui a une solubilité limitée dans le fluide 20 imbibé dans le compartiment 15 et qui, dans ce cas, manifeste un gradient de pression osmotique limité à travers la paroi 12, principalement la lamelle semi-perméable 16 à l'encontre du fluide extérieur 20. Dans cette dernière forme de réalisation, on mélange éventuellement l'agent bénéfique 19 avec un agent osmotique 21, représenté par des lignes ondulées, qui est soluble dans le fluide extérieur et qui manifeste un gradient de pression osmotique à travers la paroi 12 vis-à-vis d'un fluide extérieur.

La figure 3 représente une autre partie d'encore un autre système de distribution osmotique 10 au colon prévu par l'invention. Sur la figure 3, on a représenté une partie 14 du système osmotique 10 sectionnée d'un système de distribution réalisé de la même manière que sur la figure 1. Sur la figure 3, la partie 14 comprend un corps 11, une paroi 12, une voie de passage osmotique 13 et un compartiment intérieur 15. La paroi 12 du système osmotique illustré sur la figure 3, comprend un stratifié formé initialement de trois lamelles, une lamelle intérieure 16, une lamelle centrale 17 et une lamelle extérieure 22. La lamelle intérieure 16 est adjacente au compartiment 15 et la lamelle extérieure 22 fait face à l'extérieur du système. La lamelle 16 est formée d'une composition semi-perméable qui est perméable au passage d'un fluide extérieur et qui est

essentiellement imperméable au passage de l'agent actif 17. La lamelle 17 est agencée en contact laminaire avec la lamelle 16. La lamelle 17 est formée d'une composition polymère essentiellement imperméable au passage d'un agent bénéfique, et elle contient, totalement distribuée dans celle-ci, une composition de matière 18 légèrement soluble dans le fluide extérieur. La lamelle 22 est formée d'une matière entérique qui ne se dissout pas ou ne se désagrège pas dans l'estomac au cours de la période pendant laquelle le système osmotique reste dans l'estomac, la lamelle entérique se désagrégant une fois que le système osmotique 10 entre dans le petit intestin. Le compartiment 15 du dispositif osmotique 10 comprend un agent bénéfique 19 et, éventuellement, un composé osmotiquement efficace 20. Au cours du fonctionnement, lorsque le système osmotique 10 se trouve dans l'environnement d'utilisation de l'agent bénéfique de distribution 19, le compartiment osmotique 15 contient également du fluide extérieur 20. D'une manière générale, la paroi 12 comprend une lamelle semi-perméable de 25 à 500 microns, une lamelle osmotique de 25 à 350 microns et une lamelle entérique de 25 à 200 microns.

La figure 4 illustre une vue prise suivant les lignes 4-4 de la figure 2. La figure 4 montre la paroi 12 comprenant la lamelle semi-perméable 16 en contact de couche avec la lamelle 17, une composition soluble légèrement aqueuse 18 étant dispersée de façon homogène ou hétérogène dans la totalité de la lamelle 17.

La figure 5 illustre une vue prise suivant les lignes 5-5 de la figure 3. La figure 5 montre la paroi 12 comprenant trois couches disposées suivant un agencement laminaire de mise en contact. Telle qu'illustrée, la paroi 12 comprend la lamelle semi-perméable 16, la lamelle formatrice de parcours de fluide 17 avec la matière composite 18 et la lamelle entérique 22.

Le système de distribution osmotique 10 tel que représenté sur les figures 1 à 3, peut être réalisé sous la forme d'un grand nombre de formes de réalisation pour l'utilisation orale, pour la libération de médicaments thérapeutiques agissant localement ou généralement dans le colon du tractus grastro-intestinal. Le système oral peut avoir diverses formes et dimensions usuelles, telles que ronde, avec un diamètre de 3,175 mm à 14,3 mm, ou bien il

peut avoir la forme d'une capsule ayant une gamme de dimensions allant du triple 0 à 0 et de 1 à 8. Dans ces fabrications, le système 10 peut être adapté pour l'administration d'un agent bénéfique à des mammifères à sang chaud, tels que l'être humain.

5. Suivant la pratique de la présente invention, la lamelle semi-perméable 16 est formée d'une matière qui n'exerce pas d'action défavorable sur l'agent bénéfique, et sur l'hôte animal. La matière de formation de lamelle semi-perméable est une composition polymère qui est perméable au passage d'un fluide extérieur, tel que l'eau et les fluides biologiques aqueux, tout en restant essentiellement imperméable aux agents bénéfiques et solutés osmotiques. Les matières sélectivement perméables formant la lamelle semi-perméable 16¹⁷ sont des matières qui sont insolubles dans les fluides corporels et qui sont non érodables. Des matières sélectives caractéristiques pour former 15 la lamelle 16 sont les polymères semi-perméables, également connus dans le domaine de la technique comme membranes osmotiques. Des polymères semi-perméables englobent l'acrylate de cellulose, le diacrylate de cellulose, le triacrylate de cellulose, les esters cellulosiques, les éthers cellulosiques et les esters-éthers cellulosiques. Des 20 exemples de polymères semi-perméables sont l'acétate de cellulose, le diacétate de cellulose, le triacétate de cellulose, l'acétate de diméthylcellulose, l'acétopropionate de cellulose, l'acétobutyrate de cellulose, etc. Des polymères semi-perméables sont mentionnés dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 3.173.876, 3.276.586, 3.541.005, 3.541.006, 25 3.546.142, 3.845.770, 3.916.899, 4.036.228 et 4.111.202.

La lamelle 17, contenant la composition 18, est formée d'un polymère qui est essentiellement non toxique, essentiellement non érodable, imperméable au passage de la formulation médicamenteuse et qui est modérément perméable au passage du fluide présent dans l'environnement d'utilisation. En cours de fonctionnement, lorsque la lamelle 17 est dans l'environnement d'utilisation fluide, le fluide extérieur entre en contact avec la surface extérieure de la lamelle 17 et dissout lentement ou lessive lentement la composition 18 de la lamelle 17. Le procédé est répété au cours de la période 30 de temps pendant laquelle la lamelle 17 est exposée au fluide extérieur

35



5 Au fur et à mesure que le fluide sépare la composition 18 de la lamelle 17, la séparation progressive vers l'intérieur de la composition 18 provoque la formation de parcours de fluide dans la lamelle 17. Les parcours de fluide constituent une série de parcours permettant au fluide extérieur de s'écouler à travers la lamelle semi-perméable 17. Ce processus confère une source de fluide pour le fonctionnement de la lamelle semi-perméable 17.

10 Des exemples de matières pour fabriquer la lamelle 17 sont les matières choisies dans le groupe comprenant les poly(oléfines), les poly(vinyles), les poly(éthylènes), les poly(propylènes), les poly(styrènes), les poly(acrylonitriles), les poly(halogénures de vinylidène) et leurs copolymères. Des matières caractéristiques pour fabriquer la lamelle 17 sont choisies dans le groupe comprenant les copolymères d'éthylène-ester vinylique ayant une teneur en ester de 4 à 80%, tels que le polymère d'éthylène-acétate de vinyle, le copolymère d'éthylène-hexanoate de vinyle, le copolymère d'éthylène-propionate de vinyle, le copolymère d'éthylène-butyrate de vinyle, le copolymère d'éthylène-pentanoate de vinyle, le copolymère d'éthylène-triméthylacétate de vinyle, le copolymère d'éthylène-diéthylacétate de vinyle, le copolymère d'éthylène-3-méthyl-butanoate de vinyle, le copolymère d'éthylène-3-diméthylbutanoate de vinyle, et le copolymère d'éthylène-benzoate de vinyle. D'autres exemples de matières utilisables pour fabriquer la lamelle 17 sont l'acrylonitrile-éther vinylique, le chlorure de vinyle-fumarate de diéthyle, le poly(chlorure de vinyle) plastifié, les poly(amides)plastifiés, le poly(isoprène), le poly(isobutylène), la poly(vinylpyrrolidone) légèrement réticulée, le copolymère de vinyle-fumarate de diéthyle, le copolymère d'éthylène-propylène, etc. Des matières polymères sont décrites dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.190.642 ainsi que dans Handbook of Common Polymers, de Scott et collaborateurs, 1971, édité par CRC Press, Cleveland.

35 La lamelle 22 est faite d'une matière entérique qui ne se dissout pas ou ne se désagrège pas dans l'estomac pendant la période de temps au cours de laquelle le système osmotique traverse l'estomac. Des matières entériques appropriées pour former la lamelle

✓

5

entérique 22 sont : (a) les matières entériques qui sont digestibles par les enzymes dans le petit intestin ; (b) les matières entériques contenant un polyacide ionisable ; (c) les matières entériques qui sont des polymères à longue chaîne avec un groupe carboxyle ionisable, etc.

10

15

20

25

30

35

Des exemples de matières entériques sont : (d) des membres du groupe des phtalates comprenant essentiellement l'acétyl phtalate de cellulose, le diacétyl phtalate de cellulose, le triacéthyl phtalate de cellulose, l'acétophtalate de cellulose, le phtalate d'hydroxypropyl méthylcellulose, l'acétophtalate de cellulose sodique, le phtalate d'ester de cellulose, le phtalate d'éther de cellulose, le phtalate de méthylcellulose, le phtalate d'ester-éther de cellulose, le phtalate d'hydroxyméthyl cellulose, les sels alcalins d'acétophtalate de cellulose, les sels alcalino-terreux d'acétophtalate de cellulose, le sel de calcium d'acétophtalate de cellulose, le sel d'ammonium de phtalate d'hydroxypropyl méthylcellulose, l'acétohexahydrophthalate de cellulose, l'hexahydrophthalate d'hydroxypropyl méthylcellulose, l'acétophtalate de polyvinyle, etc. ; (e) les membres du groupe comprenant le kératine, la kératine-sandaraque-tolu, le salol, le salol *p*-benzoate de naphtyle et l'acétotanin, le salol avec le baume du Pérou, le salol avec le tolu, le salol avec la gomme mastic, le salol et l'acide stéarique, ainsi que le salol et la gomme-laque ; (f) les membres du groupe comprenant les protéines formalisées, la gélatine formalisée ainsi que la gélatine réticulée formalisée et les résines d'échange ; (g) les membres du groupe comprenant l'acide myristique-huile de ricin hydrogénée - cholestérol, l'acide stéarique-suif de mouton, l'acide stéarique-baume de tolu et l'acide stéarique- huile de ricin ; (h) les membres du groupe comprenant la gomme-laque, la gomme-laque ammoniée, la gomme-laque ammoniée-salol, la gomme-laque-graisse de laine, la gomme-laque-alcool acétylique, la gomme-laque-acide stéarique-baume de tolu et la gomme-laque-stéarate de *n*-butyle ; (i) les membres du groupe comprenant l'acide abiétique, l'abiétate de méthyle, la benzoïne, le baume de tolu, la sandaraque, le mastic avec du tolu et le mastic avec de l'alcool acétylique ; (j) les membres du groupe comprenant l'acétate de cellulose avec la gomme-laque, l'acétophtalate d'amidon, le polyvinyl phtalate acide, l'acide 2-éthoxy-



5-*(2-hydroxyéthoxyméthyl)-cellulose phtalique, les phtalates acides d'hydrates de carbone, les zéines, les résines d'alkyle-acides gras insaturés-gomme-laque, la colophane, les mélanges de zéine et de caroxyméthylcellulose, etc.* Des matières entériques sont décrites
5 dans Remington's Pharmaceutical Sciences, 1965, 13^e. Ed., pages 604 à 605, publié par Mack Publishing C°., Eaton, Pensylvanie.

La composition de matière 18 enveloppée est distribuée dans la totalité de la lamelle 17 et, dans une forme de réalisation préférée, est un sel d'acide gras. Le sel est choisi dans le groupe comprenant les sels alcalins et les sels alcalino-terreux. L'acide gras actuellement préféré comporte de 4 à 26 atomes de carbone, et englobe à la fois les acides gras saturés et insaturés. Des exemples d'acides gras saturés sont les membres du groupe comprenant les acides butyrique, isovalérique, caproïque, caprylique, caprique, laurique, myristique, palmitique, stéarique, arachidique, bêhémique, lignocérique et cérotique. Des exemples d'acides gras insaturés sont ceux comprenant de 10 à 26 atomes de carbone et sont choisis dans le groupe comprenant les acides pétrosélinique, vaccénique, linoléique, linolénique, éléostéarique, licanique, parinarique, taririque, gadoléique, archidonique, 10 cétoléique, sélaholéique, etc. Les éléments alcalins utilisables à cet égard sont le lithium, le sodium, le potassium, ainsi que les membres du premier groupe du système périodique connus habituellement comme métaux alcalins. Les éléments alcalino-terreux sont les éléments du second groupe du système périodique, tels que le calcium et le baryum. Des exemples de sels d'acides gras sont l'oléate de potassium, le stéarate de potassium, le stéarate de sodium, le caprylate de sodium, le caprate de sodium, le laurate de sodium, le myristate de sodium, l'oléate de sodium, le palmitate de sodium, le caprylate de potassium, le laurate de potassium, l'oléate de potassium, le récinaléate de calcium, le linoléate de calcium, le linolénate de calcium, etc. La composition 18 dans la lamelle 17 comprend également des agents tensio-actifs anionique, non ionique et cationique. Des exemples d'agents anioniques sont les acides et sels carboxyliques, les acides et sels sulfoniques, les esters et sels d'acide sulfurique, 15 les esters et sels de phosphate.

Des exemples d'agents anioniques plus spécifiques sont le lauryl sulfate de sodium, le sel de triéthanolamine de lauryl sulfate, le sel sodique d'huile de ricin sulfatée, le sel de potassium d'acide ricinoléique sulfaté, l'octyl sulfate de sodium, le lauryl sulfate de potassium, le lauryl sulfate de lithium, le cétyl sulfate de sodium, etc. Des exemples d'agents non ioniques sont les alkylphénols éthoxylés, les alcools aliphatisques éthoxylés, les acides gras éthoxylés et les amides d'acides gras. Des exemples d'agents non ioniques plus spécifiques sont le monolaurate de sorbitan, le monooléate de sorbitan, le monooléate de mannide, l'acide caprique-diéthanolamide 1/1, le produit de condensation d'acide laurique et de diéthanolamide 1/2, etc. Des exemples d'agents cationiques sont les mono-, di- et polyamines aliphatisques, les oxydes d'amines, les amines substituées, les sels d'alkylammonium, les sels d'amines hétérocycliques, les sels d'arylammonium, etc. Des exemples d'agents cationiques plus spécifiques sont le chlorure de lauryldiméthylbenzylammonium, le bromure de laurylisoquinolinium, le chlorure de cétylpyridinium, le bisulfate de laurylpyridinium, le p-toluenesulfonate de laurylpicolinium, etc.

Le composé osmotiquement efficace, qui est un soluté osmotiquement efficace, présent dans le compartiment 15 comprend un membre du groupe comprenant les sels inorganiques solubles dans l'eau et les sels organiques solubles dans l'eau, qui sont individuellement choisis parmi le sulfate de magnésium, le chlorure de magnésium, le chlorure de sodium, le chlorure de lithium, le sulfate de potassium, le carbonate de sodium, le sulfite de sodium, le sulfate de lithium, le sulfate de sodium, l'hydrogénophosphate de potassium, le chlorure de choline, etc. Le soluté osmotiquement efficace peut être utilisé dans le compartiment 15 pour la distribution de médicaments de solubilité aqueuse limitée. La quantité de soluté osmotique dans le compartiment 15 est de manière générale de 0,5% à 25% en poids. Des composés osmotiquement efficaces sont connus de la technique et sont décrits dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N°4.177.256 et 4.449.983.

L'expression "voie de passage osmotique" telle qu'utilisée dans le cas présent comprend des moyens et des procédés permettant de libérer un agent bénéfique 19 du compartiment 15. La voie

✓

de passage ou l'orifice osmotique passera par la paroi stratifiée pour communiquer avec le compartiment 15. L'expression "voie de passage" comprend les voies de passage formées par perçage mécanique ou perçage au laser à travers la paroi stratifiée. D'une manière générale, 5 dans le cadre de la présente invention, la voie de passage aura une aire en coupe transversale maximale A définie par l'équation :

$$\frac{L}{F} \times \frac{Qv}{t} \times \frac{1}{DS} \quad (1)$$

10 dans laquelle L représente la longueur de la voie de passage, (Qv/t) représente la vitesse de distribution massique de l'agent D libéré par unité de temps, D est le coefficient de diffusion de l'agent dans la solution de libération, S est la solubilité de l'agent dans le fluide et F a une valeur d'approximativement 2 à 1000, cette voie de passage osmotique ayant une aire minimale A_s définie par l'équation :

$$15 \left[\frac{Lv}{t} \times \frac{8}{\Delta P} \times \frac{\pi \eta}{\Delta P} \right]^{1/2} \quad (2)$$

20 dans laquelle L représente la longueur de la voie de passage, v/t représente le volume de l'agent libéré par unité de temps, π est égal à 3,14, η est la viscosité de la solution en cours de libération et P est la différence de pression hydrostatique entre l'intérieur et l'extérieur du compartiment et a une valeur pouvant aller jusqu'à 20 atmosphères. 25 Les dimensions de la voie de passage osmotique sont décrites dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n°3.916.899.

30 L'expression "agent bénéfique" telle qu'utilisée dans le présent brevet comprend les médicaments qui sont pharmacologiquement actifs et qui produisent, lors de leur libération dans le colon, un effet thérapeutique intéressant local ou général. Le médicament actif qui peut être distribué comprend des composés bénéfiquement actifs inorganiques et organiques, tels que des médicaments qui agissent sur le système nerveux, des hypnotiques, des sédatifs, des stimulants psychiques, des tranquillisants, des anticonvulsivants, des agents de relaxation des muscles, des agents anti-parkinsoniens, des analgésiques, des anti-inflammatoires, des anesthésiques, des agents anti-microbiens, des agents antipyrrétiques, etc. Les agents bénéfiques sont décrits dans la technique médicale dans *Pharmaceutical Sciences*, 35 de Remington, 14^e. Ed., 1970, publié par Mack Publishing Co, Easton,



Pen., dans l'American Drug Index, 1976, publié par J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Pen., dans The Drug, The Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook, 1974-1976, de Falconer et collaborateurs, publié par Saundier Company, Philadelphie, Pen. et dans Medical Chemistry, 3^e. Ed., Volumes 1 et 2, de Burger, publié par Wiley-Interscience, New York.

Les dispositifs osmotiques de l'invention sont fabriqués de la façon suivante. Suivant une forme de réalisation, on mélange le médicament avec les ingrédients de formulation médicamenteuse par un passage au broyeur à boulets, un laminage, une agitation, et un pressage en une forme préalablement choisie ayant une forme qui correspond à la forme du dispositif osmotique final. La matière semi-perméable formant la première lamelle peut être appliquée par trempage, moulage ou pulvérisation du mélange comprimé. Une technique pour appliquer les matières formatrices de paroi est le procédé d'enduction par suspension dans l'air. Cette technique de mise en suspension dans l'air peut être utilisée pour fabriquer une paroi formée d'une seule couche, ou bien une paroi formée d'une multiplicité de couches. Le procédé de mise en suspension dans l'air est décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n°2.799.241, dans J.Am.Pharm.Assoc., Volume 48, pages 451 à 459, 1959, et dans ibid, volume 49, pages 82 à 84, 1960. Des procédés pour mesurer le diamètre de l'aire superficielle de solutés sont rapportés dans Journal Amer. Chem. Soc., Vol. 60, pages 309 à 319, 1938, dans The Surface Chemistry of Solids, de Gregg, 2^e. Ed., 1961, publié par Reinhold Corp., New York, dans Absorption, Surface Area and Porosity, de Gregg et collaborateurs, 1967, publié par Academic Press, New York, dans Physical Absorption of Gases, de Young et collaborateurs, 1962, publié par Butterworth & Co, Londres, et dans Fine Particle Measurements, de Valla, 1959, publié par Mcmillan, New York. La pression osmotique des solutés peut être mesurée par un osmomètre disponible dans le commerce qui mesure les différences de pression de vapeur entre de l'eau pure et la solution contenant un soluté à analyser, et suivant des principes thermodynamiques standards, le rapport de pression de vapeur est converti en une différence de pression

✓

osmotique. Un osmomètre que l'on peut utiliser pour des mesures de pression osmotique est un osmomètre à pression de vapeur Modèle 302B, fabriqué par Hewlett Packard Co, Avondale, Pen. Des procédés de mesure de formation d'ouverture dans la lamelle 16 par un soluté osmotique produisant une pression hydrostatique dans le dépôt 17 excédant l'intégrité de cohésion du polymère avec la formation de canaux de fluide peuvent être déterminés par des mesures affirmées basées sur des techniques de mesure de déviation de pression et de comportement mécanique qui sont rapportées dans Modern Plastics, Vol. 41, pages 143 à 144, 146 et 182, 1964, dans Handbook of Common Polymers, de Scott et collaborateurs, pages 588 à 609, 1971, publié par CRC Press, Cleveland, Ohio, dans Machine Design, pages 107 à 111, 1975, dans J.Sci.Instruments, Vol. 42, pages 591 à 596, 1965, ainsi qu'en mesurant des modèles de tensio-déformation mécaniques de polymères en utilisation le dispositif d'essai Instron (marque déposée) fabriqué par Instron Corp., Canton, Mass., et en utilisant les procédés décrits dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N°4.177.256, 4.190.642, 4.298.003 et 4.265.874.

Des exemples de solvants intéressants pour la fabrication des parois sont les solvants inorganiques et organiques qui n'influencent pas de manière défavorable les matières formatrices de paroi, le médicament, l'agent et le dispositif final. Comme solvants, on peut citer d'une manière générale les solvants aqueux, les alcools, les cétones, les esters, les éthers, les hydrocarbures aliphatiques, les solvants halogénés, les solvants aromatiques cycloaliphatiques, les solvants hétérocycliques et leurs mélanges. Des solvants caractéristiques sont l'acétate, l'acétate d'éthyle, la méthylisobutyl cétone, le n-hexane, le monoéthyl acétate d'éthylène glycol, le tétrachlorure de carbone, le chlorure de méthylène, le dichlorure d'éthylène, le dichlorure de propylène, le cyclohexane, des mélanges tels que l'acétone et l'eau, l'acétone et le méthanol, l'acétone et l'alcool éthylique, le dichlorure d'éthylène et le méthanol, le dichlorure d'éthylène et le méthanol, et leurs mélanges.

L'exemple suivant illustre simplement la présente invention et il ne doit en aucun cas être considéré comme limitant le cadre de l'invention ; des équivalents de cet exemple apparaîtront



aux spécialistes versés dans ce domaine technique à la lumière de la présente description, des dessins et des revendications qui suivent.

On réalise de la façon suivante un dispositif osmotique oral pour la distribution d'acide 5-amino-salicylique dans le colon.

5 On prépare une composition médicamenteuse destinée à être introduite dans le compartiment d'un dispositif osmotique en mélangeant intimement 200 mg d'acide 5-amino salicylique, 20 mg de lactose, 10 mg de polyvinyl pyrrolidone, 20 mg de chlorure de sodium et 3 mg de stéarate de magnésium, et en comprimant ensuite le mélange homogène

10 en une formulation médicamenteuse de formation de précompartiment.

Ensuite, la formulation médicamenteuse comprimée est placée dans une machine de mise en suspension dans l'air et enduite d'une composition de formation de lamelle semi-perméable. La composition de formation de lamelle semi-perméable comprend 80% en poids d'acétate 15 de cellulose ayant une teneur en acétyle de 39,8% et 20% en poids d'acétate de cellulose ayant une teneur en acétyle de 32%. On applique la lamelle semi-perméable au départ d'un mélange de solvants comprenant du chlorure de méthylène et de l'éthanol à 95% dans un rapport pondéral de 80/20. Le compartiment enduit de la lamelle 20 semi-perméable est séché à l'air dans un four à air pulsé à 50°C pendant la nuit.

Ensuite on prépare une pâte de copolymère d'éthylène-acétate de vinyle ayant une teneur en acétate de vinyle de 40% en mélangeant le copolymère dans du chlorure de méthylène et en y ajoutant 35 gr de lauryl sulfate de sodium. Ensuite, on immerge le compartiment recouvert de la lamelle semi-perméable préparé ci-dessus dans la pâte de copolymère et on applique une couche de copolymère contenant le lauryl sulfate de sodium anionique sur la face extérieure de l'acétate de cellulose semi-perméable. Le compartiment enduit stratifié est séché dans un four à air pulsé à 50°C pendant environ 18 heures. Ensuite, on applique une lamelle entérique en plaçant les compartiments stratifiés-enduits à deux couches dans une cuve contenant de la gomme-laque. On prépare la cuve en versant une certaine quantité de gomme-laque de la qualité U.S.P., en une quantité suffisante pour mouiller à fond la surface totale de la lamelle 30 de copolymère d'éthylène-acétate de vinyle. Après que la surface



totale soit enduite de la gomme-laque, les compartiments à médicament enduits de gomme-laque sont retirés de la cuve et séchés à 50°C. Ensuite, on place les compartiments à médicament secs dans la cuve, et on ajoute une quantité supplémentaire de gomme-laque à la cuve, et on applique une autre couche pour former la lamelle.

Les compartiments à trois couches sont séchés dans un four à air pulsé à 50°C pendant une semaine. Ensuite, la voie de passage osmotique est percée au laser dans les trois lamelles reliant le compartiment à l'extérieur du dispositif. La voie de passage osmotique a un diamètre de 0,23 mm pour la distribution du médicament à partir du dispositif.

On prépare un dispositif osmotique oral pour la distribution d'acide 5-amino-salicylique dans le colon en suivant le processus ci-dessus, toutes les conditions étant telles que celles décrites précédemment, à l'exception que l'on remplace le lauryl sulfate de sodium par 45 g de stéarate de sodium.

Les nouveaux systèmes de la présente invention utilisent des moyens permettant d'obtenir des vitesses de libération précises dans l'environnement d'utilisation tout en maintenant simultanément l'intégrité et le caractère du système. Il doit être entendu que la présente invention n'est en aucune façon limitée aux formes de réalisation ci-dessus et que bien des modifications peuvent être apportées sans sortir du cadre du présent brevet.



REVENDICATIONS

1. Dispositif osmotique pour distribuer un médicament dans un environnement d'utilisation biologique, ce dispositif comprenant :

5 (1) une paroi stratifiée façonnée comprenant (1) une première lamelle comprenant une composition semi-perméable et (2) une seconde lamelle comprenant un polymère perméable au passage de fluide et un sel d'un acide gras ou un agent tensio-actif, cette paroi stratifiée entourant et définissant :

10 (b) un compartiment contenant une quantité posologique d'une formulation médicamenteuse bénéfique, et

15 (c) des moyens de libération dans la paroi stratifiée communiquant avec le compartiment et l'extérieur du dispositif osmotique pour distribuer la formulation médicamenteuse à partir du dispositif à l'environnement d'utilisation.

20 2. Dispositif osmotique pour distribuer un médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend une troisième lamelle, cette troisième lamelle comprenant une composition entérique qui est disposée suivant un agencement laminaire avec la seconde lamelle.

25 3. Dispositif osmotique pour distribuer un médicament suivant la revendication 2, caractérisé en ce que l'environnement d'utilisation est le tractus gastro-intestinal et en ce que, lorsque le dispositif est en cours de fonctionnement dans le tractus gastro-intestinal, la troisième lamelle s'érode dans le petit intestin, une série de parcours de fluide se forme dans la seconde lamelle *in situ*, et du fluide passe à travers la première lamelle dans le compartiment en une tendance vers l'équilibre osmotique à une vitesse déterminée par la perméabilité de la première lamelle et par le gradient de pression osmotique à travers la première lamelle, en formant ainsi une solution contenant le médicament qui est libérée par les moyens précités du dispositif.

30 35 4. Dispositif osmotique pour distribuer un médicament suivant la revendication 2, caractérisé en ce que la première lamelle fait face au compartiment et en ce que la troisième lamelle fait face à l'extérieur du dispositif.

5. Dispositif osmotique pour distribuer un médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la première lamelle est formée d'un membre du groupe comprenant l'acylate de cellulose, le diacylate de cellulose, le triacylate de cellulose, les esters cellulosiques, les éthers cellulosiques, les esters-éthers cellulosiques, l'acétate de cellulose, le diacétate de cellulose et le triacétate de cellulose.

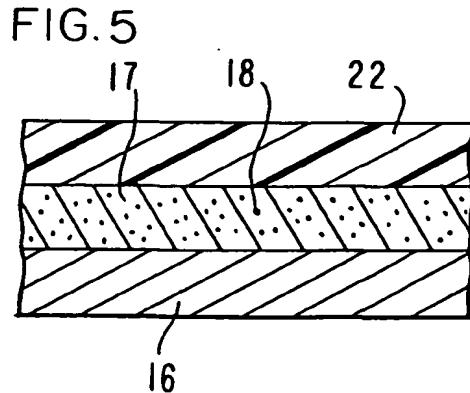
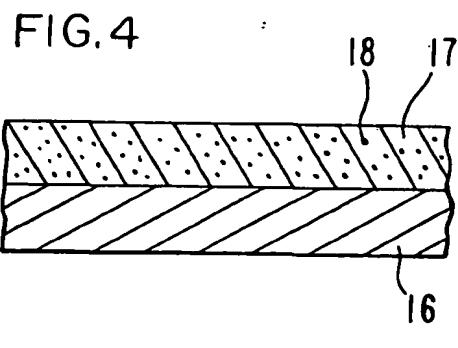
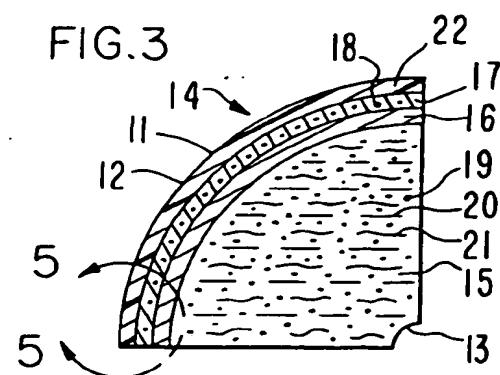
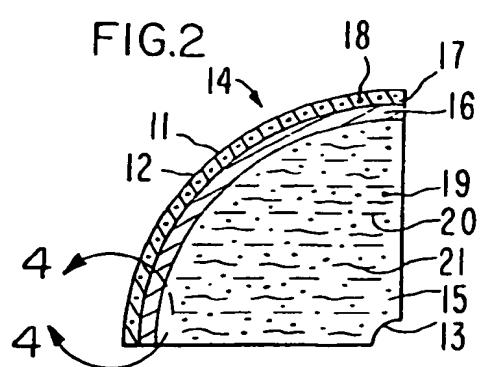
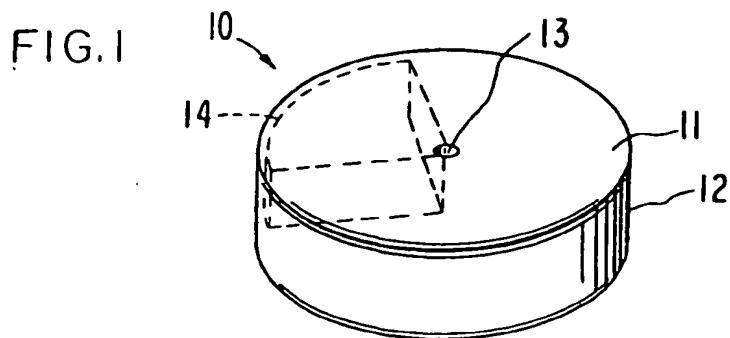
10 6. Dispositif osmotique pour distribuer un médicament suivant la revendication 2, caractérisé en ce que la troisième lamelle est formée d'un membre du groupe comprenant l'acétyl phtalate de cellulose, le diacétyl phtalate de cellulose, le triacétyl phtalate de cellulose, l'acétophtalate de cellulose, le phtalate d'hydroxypropylméthyl cellulose, le phtalate d'ester de cellulose, le phtalate d'éther de cellulose, l'acétophtalate de cellulose de sodium, le phtalate de méthylcellulose et le phtalate d'hydroxypropylcellulose.

15 7. Dispositif osmotique pour distribuer un médicament suivant la revendication 1, caractérisé en ce que la seconde lamelle est formée d'un membre du groupe comprenant les poly(oléfines), les poly(vinyles), les poly(styrènes), les poly(acrylonitriles) et les poly(halogénures de vinylidène).

20 8. Dispositif osmotique pour distribuer un médicament dans un environnement biologique d'utilisation, tel que décrit ci-dessus et/ou conforme aux dessins annexés.

25

Bruxelles, le 21 octobre 1985
P. Pon de ALZA CORPORATION
P. Pon de Bureau CEVERS S.A.



Bruxelles, le 22 octobre 1985
P. Pon de ALZA CORPORATION
P. Pon de Bureau GEVERS S.A.